

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1926-1927. — N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
Toxicité des Sérums humains normaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeanne DUCULTY

Licenciée ès-sciences naturelles

Née le 28 Février 1899, à Saint-Paul-en-Jarez (Loire)



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

—
Juin 1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
Toxicité des Sérums humains normaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeanne DUCULTY

Licenciée ès-sciences naturelles

Née le 28 Février 1899, à Saint-Paul-en-Jarez (Loire)



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

Juin 1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LÉPINE.
Assesseur.....	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.),
ROQUE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. BARD
Cliniques chirurgicales		PIC
Clinique obstétricale et Accouchements	{	TIXIER
Clinique ophtalmologique		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		X.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie		LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET
Chimie biologique et médicale		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie		BRETIN
Histologie		GUIART
Physiologie		LATARJET
Pathologie interne		POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales		DOYON
Anatomie pathologique		COLLET
Chirurgie opératoire		CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		PAVIOT
Médecine légale		PATEL
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique, Hydrologie et Climatologie		ETIENNE MARTIN
Pharmacologie		COURMONT (P.)
		SAVY
		LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALIER	MARTIN (Joseph)
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC	ROCHET (Ph.)
			WERTHEIMER

M. BAYLE, *Secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DOYON, *Président*; CADE, *Assesseur*;
MM. CORDIER et NOËL, *Agrégés.*



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE
DE MON PERE ET DE MON GRAND-PERE

A MA MERE

A M. AUGUSTE LUMIERE

*Correspondant national de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur*

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours montrée au cours de nos études,

A LA MEMOIRE

DE M. LE PROFESSEUR EDMOND COUVREUR

*Professeur de Physiologie générale et comparée
Chevalier de la Légion d'honneur*

Pendant 5 ans, nous avons eu le très grand honneur de travailler dans son laboratoire. Nous gardons le souvenir de son affectueuse bonté.

Nous lui devons la meilleure partie de notre éducation scientifique.

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR DOYON

Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a toujours réservé et l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THESE

M. LE PROFESSEUR A. CADE

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. NOEL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553408_0039

BUT DE CE TRAVAIL

Nous avons voulu ici étudier plus spécialement la toxicité des sérums humains normaux et nous avons volontairement laissé de côté la très vaste question des sérums coagulants et thrombosants et aussi celle des sérums de poissons qui agissent, le fait est démontré expérimentalement depuis longtemps, en amenant l'hémolyse des globules rouges par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. S'agit-il d'une rupture de l'équilibre qui forme la couche périphérique des globules rouges ou d'une destruction de la structure colloïdale du protoplasma des hématies. Ce sont là des hypothèses que nous nous proposons d'envisager par la suite en limitant pour le moment notre travail à l'étude du mécanisme des accidents toxiques qui se produisent quand on injecte dans la circulation d'un mammifère, du cobaye en particulier, le sérum d'un mammifère d'une autre espèce.

Nous résumerons néanmoins l'historique de la toxicité des sérums pour lequel aucune distinction nette ne paraît avoir été établie jusqu'ici entre les divers modes d'action des sérums hétérogènes.

HISTORIQUE

C'est en Italie, en 1888, que le Docteur Angelo Mosso, professeur de physiologie à l'Université de Turin, fait ses premières recherches sur la toxicité du sérum d'anguille, de murène et du congre. Il expérimente sur des chiens, des lapins et des cobayes et constate qu'une injection allant de 0 cc. 5 à 2 cc., faite soit dans la jugulaire, soit dans la carotide, détermine très rapidement des accidents convulsifs; la mort survient au bout de quinze minutes. Il attribue cette toxicité à un venin qu'il appelle l'« ichthyotoxique », dont l'action serait analogue à celle du venin de vipère, le sérum d'anguille étant, cependant, d'après cet auteur, trois fois moins toxique que le venin de la vipère.

L'année suivante, le Docteur Ugolino Mosso cherche à déterminer plus exactement la nature du venin mis en évidence par son frère dans le sang des murénides et il arrive à la conclusion que « le venin de l'anguille est constitué par un corps albumineux que l'on peut séparer du sérum en employant les mêmes processus qui servent pour isoler la sérine du sang ».

C'est vers la même époque qu'à la suite des recherches entreprises par LOCATELLO, SCIALLIA, TROVATA, le Profes-

seur RUMMO, en collaboration avec le Docteur BORDONI, commence de nouvelles expériences sur la toxicité des sérums : il s'adresse d'abord au sérum humain normal, et il conclut qu'il suffit de 10 cc. de ce sérum normal pour tuer 1 kilog de lapin : c'est d'ailleurs là l'unité de toxicité du sérum, la « siero tossia ». Après le sérum normal, il étudie le sérum d'animaux atteints de maladies infectieuses : le lapin meurt en peu d'heures lorsqu'on introduit dans ses veines quelques centimètres cubes de sang « stérilisé », provenant de lapins infectés de charbon. Il s'adresse ensuite au sérum de sujets malades et il s'aperçoit que la toxicité varie, soit en plus, soit en moins, suivant les divers états pathologiques : ainsi dans la pneumonie fibrineuse, avant que l'hépatisation pulmonaire survienne, les effets toxiques sont tout à fait spéciaux et consistent surtout en phénomènes dépressifs du système nerveux cardiaque. Pendant l'hépatisation, le sérum a son pouvoir toxique augmenté ; à la période de résolution, la toxicité est à peu près normale.

En France, nous ne retrouvons guère à cette époque qu'une seule expérience, c'est celle de CHARRIN, en Janvier 1892, se rapportant à un cas d'urémie, dans lequel il fallut injecter 24 cc. de sérum pour tuer 1 kilog de lapin.

En 1893, cette étude de la toxicité des sérums est reprise, en France, par MASSIOU. Dans sa thèse inaugurale, il résume ainsi ce qu'il a constaté au cours de ses expériences :

1° Le sérum sanguin, même à l'état normal, est toxique ;

2° Cette toxicité est modifiée en plus ou en moins dans les divers états pathologiques;

3° Elle est augmentée en particulier chez les femmes enceintes atteintes d'éclampsie et chez les fœtus nés d'éclamptiques;

4° On la trouve encore augmentée dans les maladies infectieuses (charbon, septicémie, etc.); dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie à la période d'hépatisation (à la période de résolution, elle se rapproche de la normale); dans les affections cutanées et dans les formes maniaques des maladies mentales;

5° Elle est diminuée dans l'impaludisme et dans les formes mélancoliques des maladies mentales;

6° Cette toxicité du sérum est généralement dans un rapport inverse de celle de l'urine;

7° Les variations de cette toxicité peuvent être attribuées aux quantités variables des poisons sécrétés normalement par les tissus ou les poisons introduits dans l'organisme sous l'influence d'états pathologiques spéciaux, tout en tenant compte du fonctionnement plus ou moins parfait des émonctoires.

En 1894, HAYEM étudie aussi les effets des injections de sérum et il distingue trois cas : dans un premier cas, on injecte à un animal sain du sérum emprunté à l'animal lui-même ou à un animal de la même espèce : il se produit une coagulation par stase, c'est-à-dire la prise massive du sang arrêté dans un segment vasculaire, alors que le sang circulant conserve sa parfaite fluidité. Dans

un deuxième cas, on injecte à un animal sain, un chien par exemple, du sérum de bœuf ou de cheval : l'injection est suivie de la production d'un autre genre de coagulation que l'auteur désigne sous le nom de « précipitation grumeleuse ». Enfin, dans un troisième cas, lorsqu'on injecte du sérum de chien au lapin, le lapin meurt rapidement, non par empoisonnement, mais par un genre particulier d'asphyxie, résultant de la coagulation en masse du sang au niveau des cavités droites du cœur et des vaisseaux attenants. HAYEM constate ensuite que le sérum perd sa toxicité par le chauffage à 56°, 59°. Il explique aussi l'action toxique des sérums par la présence de matières albuminoïdes variables d'une espèce à l'autre et voisines par certaines de leurs propriétés physico-chimiques des substances fibrinogènes des plasmas.

A la même époque, DAREMBERG constate, après LANDOIS, le pouvoir globulicide du sérum d'un animal pour les globules d'un animal d'une autre espèce. Le chauffage à 50-60° détruit cette propriété.

KRAUS et BIEDL, puis KRAUS et MULLER estiment que les troubles déclenchés par les injections de sérums ne relèvent pas de phénomènes d'anaphylaxie; ils constatent en effet que le sérum normal de lapin est presque aussi toxique pour le cobaye que le sérum lapin anti-cheval, lapin anti-porc, lapin anti-mouton, malgré le pouvoir précipitant de ces derniers.

En 1899, CAMUS et GLEY reprennent les expériences faites par Mosso sur la toxicité du sérum d'anguille. Comme ce dernier, ils constatent que les injections sous-

cutanées ou intra-veineuses de sérum d'anguille faites à divers animaux : grenouille, pigeon, cobaye, rendent le sang de ces animaux incoagulable. Ces deux auteurs distinguent cependant deux formes d'intoxications :

1° Quand la dose de sérum injecté est assez forte, elle amène rapidement la mort en quelques minutes avec prédominance chez le lapin et le cobaye d'accidents convulsifs;

2° Quand la dose est faible ou le sérum peu toxique, il se développe, au lieu d'accidents convulsifs, des phénomènes paralytiques et la mort n'arrive que plus tardivement.

Eux aussi remarquent que le chauffage à 58° pendant un quart d'heure supprime la toxicité de ces sérums. Ils concluent qu'à côté de son pouvoir globulicide, le sérum d'anguille renferme un « poison ». Ils signalent enfin l'immunité naturelle du hérisson contre ce poison.

STALIMANN et CIUCA étudient les variations de la toxicité des sérums. Le sérum est préparé en centrifugeant pendant vingt minutes le sang préalablement défibriné. Ce sérum est injecté dans la veine auriculaire du lapin. Parmi les sérums qu'ils ont expérimentés, les plus toxiques sont, par ordre décroissant, les sérums de cheval, d'homme, de chien, de chèvre. Pour eux, la toxicité et la fragilité globulaire dans le sang défibriné sont deux phénomènes qui varient parallèlement. Ainsi le sérum de chèvre, dont la limpidité s'approche de celle de l'eau, est le moins toxique, contrastant ainsi avec le sérum d'homme ou de bœuf qui sont constamment laqués par l'hémoglobine.

Ces auteurs constatent aussi que les sérums perdent une partie de leurs propriétés toxiques en vieillissant, la diminution de la toxicité devient évidente vingt-quatre et quarante-huit heures après la saignée. Le sérum de onze jours est de trois à quatre fois moins toxique que le sérum frais.

Les accidents graves ne commencent jamais moins de quatre à cinq minutes après l'injection; ils débutent par de la dyspnée, suivie, dans le cas du sérum de bœuf seulement, d'une phase d'excitation intense qui se traduit par un besoin de courir; puis l'animal commence à tituber, tombe sur le côté; des convulsions toniques apparaissent, suivies immédiatement par la mort. Ces phénomènes d'excitation manquent complètement chez les animaux injectés avec du sérum de cheval ou de chèvre.

Chez les lapins inoculés avec du sérum d'homme ou de chien, les accidents mortels sont précédés de phénomènes dépressifs, la phase de convulsion est très réduite. Enfin avec les sérums d'homme ou de bœuf, on peut constater, en plus des phénomènes anaphylactiques : hoquets, démanégeaisons intenses de la muqueuse normale.

Il n'y a pas de différence appréciable pour ces auteurs entre la toxicité du sérum conservé à la glacière (4°) ou à la température de la chambre (22°).

La perte de toxicité est d'autant plus accentuée que la toxicité initiale est plus grande.

En 1904, BEZANÇON et LABBÉ, dans leur traité d'hématologie, rappellent que le sérum d'un animal est toxique pour d'autres animaux, mais cette toxicité varie selon l'animal récepteur, de même que la nature des manifesta-

tions toxiques varie avec l'espèce animale qui fournit le sérum : le sang de la brebis est surtout paralysant pour le lapin, celui du poulet convulsivant. Ils étudient aussi la toxicité du sérum humain normal, ils montrent que suivant la technique employée les chiffres de toxicité varient, mais qu'on peut s'en tenir au chiffre moyen de 15 cc. par kilog de lapin. Le sérum de bœuf est plus toxique, 8 cc. par kilog de lapin, le sérum de chien l'est à raison de 25 à 26 cc., le sérum de cheval de 324 cc., toujours pour 1 kilog de lapin. Le sérum de cheval jouirait de la propriété particulière de déterminer chez l'homme, plus que tout autre sérum, des érythèmes et des lésions cutanées.

Cette même année, GLEY reprend son étude des sérums de poissons, et en particulier des poissons électriques : raies et torpilles. Le sérum de ces poissons quoique beaucoup moins toxique que celui de l'anguille, l'est cependant beaucoup puisqu'il tue 1 kilog de lapin à la dose de 1 à 2 cc. GLEY décrit avec beaucoup de minutie les accidents présentés par les sujets en expérience. Ce sont, tout au début, des troubles respiratoires : augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires, dyspnée, parfois polypnée, de la parésie, un peu d'agitation motrice. Puis la parésie s'aggrave rapidement et la respiration s'arrête, la sensibilité est conservée jusqu'à la mort. Le sérum de torpille a un grand pouvoir globulicide.

Dans un chapitre spécial, GLEY étudie plus particulièrement l'action des « ichthyotoxines » sur le système nerveux ; injecté dans le liquide céphalo-rachidien, le sérum

d'anguille est dix fois plus toxique que par la voie veineuse, les animaux meurent après avoir présenté des accidents convulsifs très violents et de la dyspnée. La mort arrive par arrêt respiratoire. Enfin, le système nerveux central des animaux immunisés contre le sérum d'anguille n'a pas l'immunité ou du moins n'acquiert qu'une très faible immunité. L'auteur a cependant pu diminuer la violence des accidents observés en injectant dans le liquide céphalo-rachidien en même temps, ou plus ou moins longtemps avant la dose de sérum toxique, une quantité déterminée de sérum anti-toxique (sérum sanguin provenant d'animaux préalablement immunisés).

Jules SERIN, dans sa thèse magistrale, reprend l'étude du sérum d'anguille et de torpille déjà étudié par Mosso et GLEY. Voici ses conclusions :

1° Les injections de sérum d'anguille et celles de sérum de torpille, en particulier dans le liquide céphalo-rachidien, déterminent chez les animaux des phénomènes nerveux intenses à prédominance bulbaire et ceux-ci s'accompagnent de pertes de poids très marquées;

2° Ces pertes de poids apparaissent très peu de temps après l'injection et diminuent progressivement, elles ne persistent pas au delà de quelques heures ou sont très atténuées;

3° Ni l'élimination urinaire, ni le quotient respiratoire ne sont influencés;

4° La perte de poids est en relation étroite avec l'accélération des mouvements respiratoires et proportionnelle à l'exhalation de vapeur d'eau (polypnée toxique).

Depuis cette époque, de très nombreux travaux ont paru qui sont consacrés le plus souvent à des points de détail ou à des cas très particuliers.

MARKOFF étudie uniquement le sérum de chien qui semble être un des plus toxiques parmi les sérums de mammifères : il tue le cobaye à la dose de 0 cc. 015 par gramme en injection intra-péritonéale.

HÉNON et THIBAUT étudient si les phénomènes toxiques et hémolytiques sont de nature identique ? le sérum chauffé à 50-51°, c'est-à-dire le sérum susceptible d'être réactivé par l'addition de sérum frais, est encore toxique : la mort survient de une à quatre heures après l'injection avec tous les phénomènes de l'hémolyse (destruction globulaire, hémoglobinurie, lésions viscérales, spléniques ou rénales).

Avec le sérum chauffé à 61°, on note une gêne passagère de l'animal, quelquefois nulle. La destruction globulaire est nulle ou à peine marquée.

SYRENSKY reprend à son tour quelques essais sur la toxicité du sérum humain : ce sérum en injection intraveineuse est toxique à la dose de 0 cc. 5 à 0 cc. 6 par kilogr. d'animal.

NICOLLE et CESARI expérimentent avec le sérum de bœuf sur le cobaye et le lapin.

Pierre-Louis MARIE rappelle les accidents sériques tardifs chez l'homme, consécutifs à l'injection intraveineuse de sérum humain.

CAMUS *et* GLEY *d'abord*, GLEY *ensuite* poursuivent leurs études sur le sérum des poissons, en particulier chez les cyclostomes dont ils prennent comme type la lamproie et chez les sélaciens avec la raie. GLEY, en effet, s'était demandé si le sérum n'était pas d'autant plus toxique que l'animal dont il provient appartient à une espèce moins évoluée.

Or le sérum de raie est peu toxique et il a un pouvoir hémolytique faible; le sérum de lamproie, poisson inférieur en organisation est aussi peu toxique en injections sous-cutanées; GLEY conclut de ces faits que la toxicité du sérum n'est point liée à l'évolution de l'espèce.

KOPACZEWSKI reprend de nouvelles recherches sur le sérum de murène. Des expériences faites, il conclut que les accidents observés chez les animaux injectés avec ce sérum, se rapprochent beaucoup de ceux observés dans le choc anaphylactique.

P.H. DE KRUIF prétend que la nourriture influe sur la toxicité du sérum normal : un lapin nourri avec des choux, aurait un sérum beaucoup plus toxique que celui d'un lapin nourri avec des carottes.

BRIOT, JOUAU *et* STAUD constatent que le sang débriné de lapin normal est toxique pour le lapin neuf à la dose de 10 cc., si le temps écoulé entre le moment de la saignée et celui de l'inoculation ne dépasse pas cinq à dix minutes. A l'autopsie faite aussitôt après la disparition du réflexe cornéen, le cœur bat encore, le sang est liquide dans le cœur, la veine porte et la veine pulmonaire, et il y a congestion des organes abdominaux. Si le temps dé-

passé vingt minutes, le lapin inoculé ne manifeste aucun trouble.

Avec le plasma obtenu par simple centrifugation très rapide on n'observe aucun trouble chez les animaux en expérience.

Le plasma défibriné est toxique, moins cependant que le sang défibriné, mais 20 cc. de ce plasma ont tué le lapin en douze minutes.

Les auteurs concluent que la toxicité passagère du plasma et du sang défibriné est sous la dépendance du phénomène de la coagulation. Le dédoublement du fibrinogène par le fibrin-ferment met en liberté un produit toxique dont les effets physiologiques sont comparables à ceux du poison anaphylactique.

Il faut remarquer que parmi ces très nombreux travaux, c'est surtout le sérum des animaux et ses effets nocifs sur d'autres animaux qui ont été étudiés. Seuls, jusqu'à cette époque, deux auteurs italiens ont signalé la toxicité du sérum humain normal.

Quelques physiologistes ont tenté d'expliquer la cause de cette toxicité : c'est ainsi que le Docteur Ugolino Mosso l'attribue « à un corps albumineux que l'on peut séparer du sérum en employant les mêmes processus qui servent à isoler la sérine du sang » ; que HAYEM met en cause « la présence de matières albuminoïdes variables d'une espèce à l'autre et voisines par certaines de leurs propriétés physico-chimiques des substances fibrinogènes des plasmas. »

Mais tous ces essais d'explication ne reposent sur aucun fait expérimental bien précis, et c'est pour tenter d'apporter quelque éclaircissement à ce problème qu'Auguste

LUMIÈRE a abordé à son tour l'étude expérimentale de la toxicité des sérums.

Il a commencé d'abord, en collaboration avec H. COUTURIER, à étudier les sérums de différentes espèces de mammifères, et voici les conclusions de leurs expériences :

1° Injectés sous la peau, à la dose de 1 à 2 cc., tous ces sérums se sont montrés inoffensifs. Administrés par voie intra-cardiaque, ceux de certaines espèces animales, telles que le bœuf, sont toujours toxiques, alors que ceux d'autres espèces, et de l'homme en particulier, sont tantôt nocifs, tantôt complètement dépourvus de toxicité;

2° La symptomatologie des accidents pathologiques est toujours la même quand on a affaire à une espèce comme le bœuf dont le sérum est toujours toxique pour le cobaye, alors que les troubles observés sont extrêmement variables lorsqu'ils sont déclenchés par le sérum humain normal qui n'est actif que dans 50 pour 100 de cas environ;

3° Les troubles déchainés par l'injection intra-cardiaque de ces derniers sérums sont très divers : convulsions, myoclonies, accidents cérébelleux, troubles profonds du rythme respiratoire. Un phénomène semble constant : ce sont les effets vaso-moteurs déclenchés qui sont très intenses et entraînent des hémorragies dont les localisations varient d'un sérum à l'autre. Un même sérum produit toujours les mêmes accidents;

4° La toxicité des sérums s'atténue progressivement avec le temps. Ces sérums sont aussi complètement inactifs quand on les chauffe à 56° pendant une demi-heure;

5° La nocivité des sérums humains disparaît par filtration à la bougie;

6° Les symptômes que les sérums provoquent sont plus marqués quand on les injecte dans le cœur gauche que dans le cœur droit;

7° L'injection intravasculaire préalable de sulfate de baryte, dans un état physique convenable, atténue dans une certaine mesure les accidents et peut même parfois les supprimer quand ils sont précoces;

8° Dans le vide, tous ces sérums perdent leur toxicité au bout d'un certain temps, quelques minutes pour le sérum humain, quelques heures pour le sérum de bœuf. Sous cette influence il se produit une précipitation dans ces sérums : les floculats sériques s'agglutinent sous forme d'amas volumineux. Les flocons ainsi formés, réunis en suspension temporaire par agitation, ne sont pas nocifs.

Cette dernière constatation a amené Auguste LUMIÈRE à supposer que l'acide carbonique pouvait jouer un rôle important dans ces phénomènes, l'action du vide se manifestant sans doute par une élimination de cette substance.

Pour vérifier cette hypothèse, les sérums inactivés par le vide ont été placés dans le gaz carbonique sous pression de 2 à 4 kilogs. Sous cette influence, les amas floconneux se dispersent et reviennent à l'état initial de suspension très fine, en même temps que le sérum reprend sa toxicité primitive, laquelle disparaît à son tour dans le vide ou par le chauffage à 56°.

Pour Auguste LUMIÈRE, la toxicité des sérums semble

donc liée à l'état physique des floculats qu'ils renferment, floculats dont la forme dépend elle-même d'une fixation labile de gaz carbonique sur certains groupes amidés des protéines ou sur d'autres éléments humoraux qu'il conviendra de déterminer.

Les symptômes pathologiques observés correspondent au dérèglement profond du système sympathique; ils se traduisent par des perturbations fonctionnelles des appareils vaso-moteurs glandulaire, musculaire lisse et aussi par des lésions hémorragiques qui sont la conséquence d'une vaso-dilatation excessive. Donc, toutes ces constatations expérimentales tendent à prouver que la rupture de l'équilibre organo-végétatif, provoquée par les sérums toxiques, est d'ordre mécanique et résulte de l'excitation des terminaisons nerveuses endo-vasculaires sympathiques par des floculats.

L'historique du problème relatif à la toxicité des sérums, tel que nous venons de la résumer, ne nous permet de formuler aucune déduction précise.

Nous ne croyons pas qu'il soit rationnel de comparer la toxicité du sérum de poissons pour une espèce animale déterminée, le cobaye par exemple, à la toxicité du sérum de mammifères pour ce même animal. Les sérums de poissons et de murénides, en particulier, sont nettement hémolytiques et cette propriété ne se rencontre pas ou est négligeable pour nombre d'autres sérums.

De plus, les doses, la rapidité des injections, la voie par laquelle les sérums sont administrés, jouent un rôle considérable dans les effets constatés.

C'est pour tenter de mettre un peu de clarté dans le mé-

canisme de ces phénomènes qu'Auguste LUMIÈRE nous a proposé d'entreprendre leur étude, en considérant les propriétés des colloïdes sanguins, cellulaires ou plasmatiques et les réactions qui résultent du mélange de ces colloïdes avec les sérums des animaux d'espèces différentes.

D'après cet auteur, la toxicité d'un sérum serait toujours le résultat de la rupture de l'architecture colloïdale. C'est cette notion que nous nous proposons de contrôler dans notre travail.

Nous divisons notre travail de la façon suivante : Dans un premier chapitre, après avoir dit quelques mots de la technique employée, nous décrirons les symptômes observés à la suite d'injections de sérum humain normal et de sérums de mammifères. Dans un deuxième chapitre, nous essaierons de trouver la cause et le mécanisme de la toxicité des sérums. Enfin, nous réserverons pour une troisième partie, l'étude de quelques conditions qui font varier la toxicité des sérums.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMATOLOGIE des ACCIDENTS OBSERVÉS

I. — Sérum humain

Nous dirons auparavant quelques mots sur notre technique : nous avons réalisé nos expériences sur le cobaye, les doses de sérum injectées ont toujours été faibles, de 0 cc. 8 à 1 cc. pour des cobayes de 400 à 500 grammes.

Ces injections sont faites dans le cœur gauche et poussées très lentement. Dans la partie qui va suivre nous avons utilisé du sérum ne dépassant pas vingt-quatre heures.

Nous avons emprunté la description des accidents provoqués à Auguste LUMIÈRE; elle correspond tout à fait à ce que nous avons pu observer : nous avons simplement intercalé les résultats expérimentaux qui viennent à l'appui de notre description.

Les accidents que de telles injections déterminent sont d'une très grande variété : ce sont tantôt des convulsions, des myoclonies ou une agitation extrême, des troubles cérébelleux, des contractures; tantôt des phénomènes paralytiques. On observe aussi du prurit, du hoquet, des variations plus ou moins profondes dans le rythme respiratoire avec hépatisation rouge et atélectasie pulmonaire. Les fonctions glandulaires et sphinctériennes sont égale-

ment plus ou moins modifiées. Enfin les phénomènes vaso-moteurs déclenchés sont presque toujours intenses, ils vont la plupart du temps jusqu'à la surdilatation des capillaires viscéraux et déterminent des hémorragies dont les localisations varient d'un sérum à l'autre. La symptomatologie, qui diffère pour chaque sérum, est d'une constance remarquable pour le même sérum ; un sérum déterminé donnera, par exemple, dans tous les cas, peu d'instants après son injection, des convulsions violentes qui se termineront par le coma et la mort en quelques minutes, tandis qu'un autre ne provoquera qu'une légère agitation, puis de la parésie du train postérieur et l'on constatera à l'autopsie de singulières lésions telles qu'une perforation de la paroi stomacale ; un troisième sérum conduira du coma précocé avec hyperthermie et hémorragie intra-péritonéale. Les exemples suivants montreront beaucoup mieux les accidents observés :

Cobaye n° 8. — Reçoit un cc. de sérum humain normal dans le cœur gauche. Des convulsions apparaissent dès la fin de la première minute. A la deuxième minute, l'animal tombe dans un coma incomplet entrecoupé de convulsions ; pendant les périodes de calme, le cobaye reste étendu sur le côté en arc de cercle. Une amélioration se produit à la huitième minute et l'animal parvient même à se relever. Mais il paraît toujours très malade et, vers la dixième minute, il retombe inanimé. On n'observe plus de convulsions et la mort survient dans cet état à la quinzième minute.

A l'autopsie, le poumon est très congestionné avec de larges plaques hémorragiques ; rien de très accentué aux autres organes.

Sérum O... Cobaye 747. — Très légères convulsions immédiates qui ne durent que quelques minutes. A la seizième mi-

nute, reprise brusque des accidents. Trépidation des membres postérieurs. Le cobaye meurt dans cet état une dizaine de minutes après la reprise des convulsions, soit environ vingt-cinq minutes après l'injection.

Sérum G... Cobaye 705. — Convulsions après cinq minutes; puis l'animal tombe brusquement foudroyé. Ces phénomènes ne durent pas deux secondes. Coma. Mort après neuf minutes.

Même sérum. Cobaye 556. — Mêmes accidents mais débutant à la sixième minute, mort en treize minutes.

Sérum Ch... Cobaye 593. — Convulsions à la deuxième minute, puis coma avec convulsions assez violentes. Mort à la onzième minute.

Rien de spécial à l'autopsie.

Même sérum. Cobaye 537. — Accidents superposables; le coma s'installe seulement à la cinquième minute, mais la mort arrive un peu plus vite à la neuvième minute.

Dans les cas que nous venons de citer, ce sont les accidents convulsifs qui l'emportent.

Voici de nouveaux exemples dans lesquels les accidents paralytiques dominent la scène :

Cobaye n° 874. — Quatre minutes après l'injection l'animal présente quelques convulsions d'intensité moyenne qui durent une minute à peine et auxquelles succède une paralysie complète du train postérieur. L'état s'aggrave peu à peu et la mort survient en trois heures.

Cobaye n° 234. — Trois minutes après l'injection, convulsions légères. Au début de la quatrième minute, une parésie progressive du train postérieur apparaît. Puis la paralysie s'étend peu à peu et gagne tout le corps, à l'exception du cou et

de la tête. La mort survient sans coma, mais dans cet état de paralysie à la fin de la huitième minute.

Cobaye 585. — A la quatrième minute, parésie du train postérieur qui s'accroît de plus en plus. L'animal se traîne sur le ventre. La mort arrive six minutes après l'injection sans agitation ni convulsion.

A l'autopsie, congestion intense du cerveau et aussi congestion de l'intestin grêle.

Sérum R... Cobaye 1064. — Ni prurit, ni hoquet, ni convulsions, mais à la troisième minute, la démarche devient chancelante. Parésie des membres postérieurs. Vers la quatrième minute, se couche sur le côté, reste inerte pendant une minute et demie, puis se relève. Mouvements lents et pénibles. On pourrait croire que l'animal va guérir, mais vers la dixième minute, il s'étend de nouveau sur le côté et meurt doucement, sans convulsions.

Sérum P... Cobaye 233. — Rien pendant dix minutes, sauf un peu de prurit. *Parésie du train postérieur qui s'accroît de plus en plus.* A la treizième minute, l'animal tombe, il se relève aussitôt pour retomber immédiatement. Quelques convulsions. Meurt à la dix-septième minute.

Sérum M... Cobaye 189. — A la septième minute parésie très nette du train postérieur, suivie presque immédiatement de convulsions durant trente secondes. Perte de connaissance pendant vingt secondes environ. La paralysie gagne peu à peu et vers la onzième minute, elle atteint les membres antérieurs. Respiration ralentie, haletante. Mort à la quatorzième minute sans coma véritable.

Voici d'autres exemples dans lesquels les troubles cérébelleux ont été très intenses et presque les seuls observés :

Cobaye n° 970. — Deux minutes après l'injection, l'animal présente des mouvements de manège qui durent deux minutes

environ, puis il tombe dans le coma. Il meurt à la vingtième minute.

Cobaye n° 580. — Dès la première minute qui suit l'injection, l'animal présente des convulsions légères, puis il tombe dans un état comateux qui dure quelques secondes; il se relève alors péniblement, mais il présente presque aussitôt une marche giratoire qui persiste plusieurs minutes.

Sérum D... Cobaye n° 422. — Prurit et hérissonnement pendant quelques minutes, puis mouvements de marche giratoire en décrivant un cercle dont le train postérieur constitue le centre. Puis à la quinzième minute, l'animal tombe sur le côté et meurt à la dix-septième minute, sans convulsion.

Sérum Des... Cobaye n° 970. — Après deux minutes, mouvements de manège pendant trente secondes, puis état comateux, cinq minutes plus tard, l'animal se relève péniblement, reste hérissé; dix minutes après l'injection, il retombe sans connaissance. Mort à la vingtième minute.

Ainsi que nous le disions plus haut, on peut observer un coma précoce, foudroyant pourrait-on dire, sans autres accidents :

Cobaye n° 519. — Avant la fin de la première minute qui suit l'injection, l'animal tombe, il entre aussitôt dans le coma et meurt à la deuxième minute.

Cobaye n° 125. — Immédiatement après l'injection l'animal tombe comme foudroyé. Il meurt en quatre minutes sans avoir présenté d'autres symptômes.

A l'autopsie, on trouve de la congestion des vaisseaux cérébraux.

Sérum G... Cobaye n° 993. — Tombe brusquement sur le dos au bout de trente secondes. Etat comateux, hoquet et cris rauques. Mort en deux minutes.

A l'autopsie, congestion intense des vaisseaux cérébraux, ainsi que des vaisseaux du poumon et des capillaires mésentériques.

Sérum Ch... Cobaye n° 246. — Après trois minutes, quelques soubresauts à la suite desquels l'animal tombe brusquement. Coma. Mort six minutes après l'injection.

A l'autopsie, forte congestion du cerveau et de l'intestin grêle.

Hâtons-nous de dire qu'il y a des sérums beaucoup moins toxiques. Avec quelques-uns on n'observe que des accidents insignifiants et l'animal se remet très vite, ainsi les cobayes suivants :

Sérum Dol... Cobaye n° 103. — Une minute après l'injection et pendant cinq à six minutes, agitation très nette avec léger prurit nasal. L'animal se remet rapidement et est bien portant quarante-huit heures plus tard.

Sérum Duf... Cobaye n° 102. — Aucun accident. Toutefois pendant la première demi-heure après l'injection le cobaye reste hérissonné.

Sérum Ol... Cobayes n° 216 et 217. — Grande agitation pendant deux minutes, puis un peu de gêne dans la marche qui dure cinq minutes pour un des cobayes, et sept minutes pour l'autre, puis tout rentre dans l'ordre.

Cobaye n° 120. — Onze minutes après l'injection l'animal présente un peu d'inquiétude et d'agitation, mais ces symptômes sont de courte durée et tout rentre bientôt en ordre.

Cobaye n° 266. — Deux minutes après l'injection l'animal est inquiet, il se met en boule; puis il se calme peu à peu et dix minutes plus tard, il va tout à fait bien.

II. — Sérum de quelques mammifères

On recueille à l'abattoir, lors de leur mise à mort, du sang de différents animaux : un bœuf de 8 ans environ, un taureau de 20 mois, une chèvre, un mouton. On essaie le sérum aussitôt la coagulation terminée, c'est-à-dire dans les six heures.

Le sérum de *mouton* s'est montré absolument inactif aux doses de 1 et même 2 cc. dans le cœur gauche de plusieurs cobayes.

Le sérum de *chèvre* est peu toxique à la dose de 1 cc. dans le cœur gauche d'un cobaye. On n'observe aucun accident immédiat. Mais après une demi-heure, l'animal commence à être malade, il se hérissonne, a quelques soubresauts. Pas de hoquet. Cet état persiste près d'une heure, puis la guérison survient.

On essaie à nouveau ce sérum sur plusieurs cobayes qui présentent tous les mêmes accidents et qui tous survivent.

Le sérum de *bœuf* est peu toxique aussi. A la dose de 1 cc. dans le cœur gauche d'un cobaye, il n'a déterminé aucun accident appréciable, si ce n'est une agitation légère et de courte durée, cinq minutes environ après l'injection. Mais ce symptôme n'est pas assez net pour que l'on puisse en faire un accident typique.

Quant au sérum de *taureau*, il est extrêmement toxique. On l'injecte à la dose de 1 cc. dans le cœur gauche du cobaye : dès la troisième minute, le cobaye se trouve brusquement en proie à une violente crise convulsive qui ne dure d'ailleurs que quelques secondes. L'ani-

mal tombe sur le côté, inerte. La mort survient deux minutes à peine après la crise convulsive.

Ici nous croyons qu'une remarque s'impose : le sérum de bœuf paraît en général moins toxique que celui du taureau. Nous nous sommes alors demandé si le sexe ne joue pas un rôle dans cette toxicité. Pour le vérifier, nous avons recueilli à l'abattoir du sang de trois veaux de quatre à six semaines, d'un taureau de quinze mois, d'un bœuf de huit ans, de deux génisses de dix-huit mois, tous tués d'ailleurs de la même façon, assommés.

Le sérum de tous les mâles s'est montré fortement toxique, tuant dans les mêmes conditions et au maximum en vingt minutes des cobayes mâles et des cobayes femelles ayant reçu 1 cc. dans le cœur gauche.

Le sérum des génisses a shocké fortement les cobayes, mais n'a entraîné qu'un décès en une heure, les trois autres animaux sont restés très malades une heure et demie, puis se sont relevés et sont encore vivants et bien portants une semaine plus tard.

Ces expériences sont bien peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer une conclusion ferme, nous nous proposons de les reprendre; cependant il semble bien que le sérum des femelles est moins toxique que celui des mâles, sans toutefois être complètement inoffensif. Comme d'autre part, le sérum des bœufs s'est montré moins toxique par rapport à celui des taureaux, peut-être et à certains moments, la sécrétion testiculaire intervient-elle dans cette toxicité.

Il nous a paru intéressant de voir si le *mode de mise à mort* ne modifiait pas la toxicité du sérum. On sait que, depuis fort longtemps, les Juifs et les Mahométans n'as-

somment pas les bovins; ils les saignent simplement après les avoir pendus par les pattes de derrière.

On sait que lorsque des malades viennent à l'abattoir, boire du sang chaud de veau, on a grand soin de saigner l'animal sans l'assommer. Il est certain, et cela est facile à constater, que le sang d'un bœuf ou d'un veau assommé coule noir, alors que le sang d'un veau saigné sans lésion cérébrale est d'un beau rouge. Cependant il ne s'écoule que quelques secondes entre le moment où l'animal tombe assommé et celui où l'on tranche la carotide : il y a donc une modification presque instantanée de l'état physique du sang.

Ces constatations nous ont encouragés à faire les expériences suivantes :

Sur quatre veaux de quatre à six semaines, deux sont saignés à la mode juive : pendus par les pattes de derrière, sans coup de masse. deux autres sont assommés, puis saignés à la façon habituelle.

Le sérum de ces deux derniers est fortement toxique et tue les cobayes en moins de deux minutes.

Le sérum de l'un des veaux saignés donne à un cobaye des hoquets nombreux débutant dix minutes après l'injection, un malaise prononcé, se traduisant par de la difficulté de la marche; enfin la mort trente minutes après.

Injecté à un second cobaye, on obtient les mêmes symptômes, mais atténués : l'animal ne meurt qu'une heure après l'injection.

Le sérum de l'autre veau saigné donne des convulsions violentes accompagnées de hoquets. L'animal tombe sur le côté et reste inerte quelques minutes, puis il se relève et guérit.

Il semble donc que le sérum des veaux n'ayant subi aucune commotion cérébrale soit moins toxique que celui des veaux assommés. Cependant nous n'osons pas conclure d'une façon formelle, les expériences que nous avons faites sont trop peu nombreuses; d'autre part, étant donnée la grande différence dans la toxicité des sérums humains normaux, on peut se demander s'il n'en est pas de même pour les sérums de mammifères.

Il faudrait répéter les essais sur un grand nombre de bovidés pour en tirer des déductions sûres.

CHAPITRE II

CAUSE et MÉCANISME de la TOXICITÉ des SÉRUMS

Nous avons d'abord été frappé par la très grande ressemblance entre les accidents observés lors des injections de sérums et les troubles qui suivent l'injection déchaînante du choc anaphylactique.

Nous croyons cependant qu'il y a entre ces deux ordres de faits une différence en ce sens que l'anaphylaxie exige une préparation préalable des animaux par l'imprégnation au moyen d'un antigène; mais dans les deux cas, soit injection de sérum toxique normal, soit injection seconde déchaînante, il ne s'écoule qu'un laps de temps très court avant que les accidents graves ne se manifestent.

Nous croyons, ainsi qu'Auguste LUMIÈRE l'a démontré, que là aussi c'est une cause physique qui intervient dans la genèse des troubles observés.

Toutes les humeurs de l'organisme sont, en effet, formées de colloïdes en état d'équilibre parfait à cause des charges électriques contraires des micelles. Mais toutes les fois qu'on introduit dans le milieu humoral d'un animal une matière albuminoïde étrangère, en l'espèce le sérum

d'un autre animal, on risque de détruire cet équilibre : les micelles s'agglomèrent, forment des amas plus ou moins grossiers : des flocculats. Si le flocculat qui se forme ainsi dans le sang arrive brusquement au niveau des capillaires des centres nerveux, il provoque une excitation des terminaisons nerveuses de l'endothélium vasculaire; cette action mécanique centrale irritative détermine des troubles vaso-moteurs qui consistent en une vasodilatation des vaisseaux viscéraux plus ou moins considérable d'ailleurs, suivant que l'excitation des centres aura été elle-même plus ou moins intense et plus ou moins soudaine.

Ce ne sont pas là de simples vues de l'esprit; si l'on mélange *in vitro* du sérum humain reconnu toxique avec du sérum de cobaye, on voit apparaître souvent à l'œil nu, et plus ou moins rapidement, un louche plus ou moins intense. Si le louche n'est pas visible, il est toujours décelable avec les appareils utilisés à cet effet : agglutinoscope de Kuhne WOITHE modifié par DOLD; néphéloscope ou encore les nouveaux appareils utilisés dans la sérologie syphilitique, tel que celui de VERNES, BROCC et YVON, ou tout simplement microscope comparateur du commerce à deux objectifs et à un seul oculaire, auquel on ajoute un système d'éclairage particulier. Le sérum de bœuf additionné de sérum de cobaye donne toujours un précipité visible à l'œil nu et l'on sait combien le sérum de bœuf est toxique.

Suivant la voie suivie par le flocculat et son importance, on a toute la série des accidents observés.

Tel sérum humain donne avec le sérum du cobaye un flocculat léger, qui, amené brusquement par le sang caro-

tidien et vertébral jusqu'au cerveau, détermine des crises convulsives aiguës entrecoupées d'accidents cérébelleux, puis l'animal se remet progressivement.

Tel autre donne un flocculat beaucoup plus important qui, empruntant surtout la voie carotidienne, provoque toute une série de crises convulsives suivies de paralysies auxquelles l'animal succombe.

Dans un autre cas, le flocculat suit la vertébrale et arrive au niveau du bulbe, de la protubérance et du cervelet et l'on a soit une mort brusque, en quelques minutes, sans autre phénomène, soit ces accidents cérébelleux si caractéristiques : mouvements de manège, marche giratoire.

L'histologie vient confirmer l'importance des troubles vaso-moteurs dans les cas de mort par les injections de sérum : des pièces ont été prélevées dans tous les cas et examinées systématiquement, le cerveau présente souvent de l'hyperhémie généralisée, s'accompagnant la plupart du temps d'hémorragies intra-ventriculaires et intracorticales.

Dans le rein, on trouve des hémorragies intra-tubulaires dans la zone corticale et des hémorragies intraglomérulaires.

Au niveau de l'intestin, on observe des hémorragies intra-épithéliales. La rate, le pancréas sont hyperhémisés.

Si tout se passe ainsi que nous venons de le dire, si l'on empêche les flocculats qui se forment lors de l'injection de sérum d'arriver au niveau des centres supérieurs, on doit supprimer les accidents qui suivent ces injections. Or, il est facile de diminuer considérablement l'apport sanguin

au cerveau en pratiquant la double ligature des carotides.

Nous avons utilisé à cet effet le sérum G... que les essais, faits immédiatement avant les expériences citées plus loin, avaient montré très fortement toxique : à la dose de 1 cc. il détermine un choc grave, mortel en trois minutes environ.

Le cobaye 400 a les deux carotides liées; on lui injecte un cc. de sérum toxique, l'animal présente du vertige, tombe sur le côté, puis il se redresse; il semble cependant mal à l'aise; les choses, cependant, ne vont pas plus loin et vingt-quatre heures après le cobaye est bien portant.

Le cobaye 428 a les deux carotides liées; on lui injecte deux cc. de sérum toxique dans le cœur gauche, soit le double de la dose mortelle; il se hérissent quelques minutes après l'injection, il paraît inquiet, mais dix minutes après il est tout à fait remis.

La ligature des carotides diminue donc considérablement les accidents, sans toutefois les supprimer complètement; mais les carotides liées, les vertébrales amènent encore du sang jusqu'au cerveau et, bien que chez le cobaye les communicantes postérieures soient fort grêles, elles sont suffisantes pour permettre aux floculats d'arriver jusqu'au cerveau antérieur. La persistance de la circulation vertébrale explique donc les quelques accidents cérébelleux et les troubles légers que l'on observe encore après la ligature des carotides.

Pour compléter les expériences précédentes, nous avons essayé de ligaturer les carotides et une vertébrale, espérant que le temps de survie serait assez grand pour permettre une observation intéressante. Malheureusement le

traumatisme produit est tellement grave que l'animal meurt très rapidement.

De même l'injection de sérum toxique dans le cœur droit doit changer complètement la symptomatologie des accidents observés, s'il s'en produit encore. Nous avons vérifié :

Trois cobayes reçoivent un cc. de sérum humain normal dans le cœur gauche. Dès la première minute qui suit l'injection, des accidents convulsifs intenses apparaissent. Les animaux meurent tous les trois entre la quatrième et la dixième minute dans le même état convulsif.

Trois autres cobayes reçoivent la même injection de un cc., mais dans le cœur droit. Aucun accident ne se produit, si ce n'est un peu de prurit chez le second.

Nous avons répété les expériences :

Sérum Gr... Cobaye 1034. — Cœur gauche : Au bout de trente secondes, hoquet et convulsions; émission d'urine; vers la cinquième minute l'animal tombe dans un état de torpeur extrêmement grande et ne réagit plus. Il meurt dans cet état quinze minutes après l'injection.

Cobaye 1035. — Cœur gauche : Accidents évoluant plus rapidement que chez le cobaye précédent, mort à la quatrième minute en pleines convulsions.

Cobayes 1042 et 1043. — Aucun accident grave, sinon que les cobayes restent hérissonnés pendant une demi-heure, mais sont bien portants quarante-huit heures après.

Sérum St... Cobaye 374. — Cœur gauche : Tombe sur le côté au bout de trente secondes, puis quelques convulsions, meurt en une minute et demie.

Cobaye 351. — Cœur gauche : Hoquet à la fin de la première

minute, puis convulsions intenses qui durent deux minutes environ. Meurt à la quatrième minute qui suit l'injection.

Cobaye 352. — Cœur gauche : Les accidents convulsifs débent à la troisième minute et l'animal meurt dans cet état convulsif deux minutes après.

Cobaye 377. — Cœur droit : Prurit à la troisième minute; l'animal semble mal à l'aise pendant un certain temps, mais il se remet rapidement. Est bien portant vingt-quatre heures plus tard.

Cobaye 382. — Cœur droit : Accidents un peu plus marqués que chez l'animal précédent, hoquet, prurit; mais pas de convulsions. L'animal est bien portant quarante-huit heures plus tard.

CHAPITRE III

ETUDE de DIVERSES CONDITIONS QUI FONT VARIER la TOXICITÉ des SÉRUMS

I. — *Le vieillissement.*

Le sérums normaux toxiques perdent assez rapidement leur toxicité : au bout de vingt-quatre heures, un sérum peu toxique à l'état frais ne provoque plus aucun accident chez le cobaye. Si la toxicité est plus élevée, ce n'est qu'au bout de trois jours, parfois quatre ou cinq, que de tels sérums sont devenus inactifs.

Sérum D...

a) *Sérum venant d'être recueilli.* — Deux minutes après l'injection l'animal marche difficilement en pivotant sur lui-même. Tout semble rentrer dans l'ordre; mais vingt minutes après et durant cinq minutes, l'animal est pris, en plusieurs fois, d'un prurit intense. Puis il tombe mort, brusquement.

A l'autopsie, intense hyperhémie cérébrale. Légère congestion de l'intestin grêle.

b) *Sérum âgé de vingt-quatre heures.* — Ne détermine absolument aucun accident, immédiat ou tardif.

Sérum G...

a) *Sérum venant d'être recueilli.* — L'animal se raidit dès

la première minute, puis il tombe dans un coma entrecoupé de quelques cris rauques. L'animal meurt cinq minutes après.

A l'autopsie faite une demi-heure après la mort, l'intestin et le cerveau sont hyperhémisés.

b) *Sérum âgé de vingt-quatre heures.* — Le cobaye présente des accidents du même ordre et aussi intenses que ceux du cobaye injecté avec le sérum frais.

c) *Sérum âgé de quarante-huit heures.* — L'animal présente des convulsions légères une minute après l'injection. Il se remet péniblement pendant cinq minutes, puis, à ce moment, il présente de nouvelles convulsions et meurt vingt minutes à peine après l'injection.

d) *Sérum de trois jours.* — Dès la première minute l'animal présente un tremblement intense qui dure trois minutes environ. L'animal se remet peu à peu. Quarante-huit heures après l'injection, il est vivant et bien portant.

e) *Sérum âgé de quatre jours.* — Le cobaye ne présente absolument aucun accident.

Sérum de R...

a) *Quelques heures après le prélèvement.* — L'animal tombe brusquement à la fin de la première minute qui suit l'injection. Le coma est immédiat. L'animal meurt neuf minutes après.

b) *Vingt-quatre heures après le prélèvement.* — Des convulsions intenses apparaissent à la troisième minute, suivies presque immédiatement de coma. L'animal meurt dans cet état onze minutes après l'injection.

c) *Soixante-douze heures après le prélèvement.* — On injecte deux cobayes qui, ni l'un ni l'autre, ne présentent d'accidents. Les deux animaux sont vivants et bien portants quarante-huit heures après.

Tous ces sérums en vieillissant se troublent : une précipitation se fait à leur intérieur d'autant plus intense que le sérum est plus âgé.

Cette précipitation grossière n'est pas toxique, mais vaccinnante.

Ce fait peut sembler, en apparence, paradoxal. Cependant, on peut se rendre compte que, lorsque le sérum qui vient d'être recueilli est mélangé à celui de l'animal en expérience, les flocculats sont extrêmement fins et très nombreux; ils produisent donc sur les terminaisons nerveuses endo-vasculaires des shocks très nombreux, très répétés, qui amènent un déséquilibre intense et la mort.

Au fur et à mesure que le sérum vieillit, les flocculats s'agglomèrent, deviennent de plus en plus grossiers et de moins en moins nombreux, et le même sérum, au lieu de produire cent mille excitations par exemple, n'en produira plus que cent, puis dix, puis les gros amas, devenus peu mobiles, s'arrêtent dans les vaisseaux, bien avant d'arriver dans les capillaires cérébraux et leur effet se réduit à rien.

Tout dépend donc de l'état de division et de la forme physique des grains.

II. — *Le chauffage.*

Le chauffage à 55° pendant une demi-heure fait perdre la toxicité du sérum.

Sérum Dub... — Injecté tel quel il détermine chez un cobaye, dix-huit minutes après l'injection, une crise convulsive qui dure une vingtaine de secondes. Puis l'animal tombe dans le coma, mais il suffit alors de le toucher légèrement pour faire aussitôt recommencer les convulsions. Vingt-sept minutes après l'animal meurt dans le même état.

Le sérum chauffé pendant une demi-heure à 55° ne détermine aucun accident appréciable.

Sang G... — Dès la première minute le cobaye présente des convulsions d'intensité moyenne, mais s'accompagnant de parésie progressive du train postérieur; l'animal tombe dans le coma et meurt quatre minutes après l'injection.

Avec le sérum chauffé on n'a aucun accident.

Ici encore, le chauffage détermine la formation d'un louche qui doit agir à la façon d'une injection vaccinnante.

III. — *Vide*.

On soumet un sérum à l'action du vide aussi parfait que possible, réalisé à l'aide de la trompe à mercure. Sous l'effet de ce traitement, il laisse dégager tous les gaz qu'il contient en dissolution et on le voit bouillir à la température du laboratoire. On maintient le sérum dans le vide trois à quatre minutes.

Sérum M... — Injecté tel quel, il est faiblement toxique: les cobayes restent hérissonnés pendant une heure, puis se remettent. Après traitement par le vide, il se montre absolument sans toxicité.

Sérum Duf... — Injecté tel quel, il tue les cobayes en dix à douze minutes dans des convulsions intenses. Il devient absolument inactif après traitement par le vide.

Le vide semble donc faire disparaître la toxicité des sérums. Un tel sérum rendu atoxique par le vide ne recouvre pas sa toxicité par exposition à l'air durant plu-

sieurs heures. Certains sérums, cependant, sont beaucoup plus résistants à l'action du vide prolongé; d'autres sérums enfin, celui du bœuf spécialement, demandent pour être rendus totalement inoffensifs que, durant l'action du vide, la température soit élevée progressivement jusque vers 40°. On rencontre même certains échantillons qui, portés dans le vide, à une température de 39 à 40°, n'ont pas subi de baisse notable de toxicité après vingt minutes ou une demi-heure.

IV. — *Acide carbonique.*

Puisque le vide fait disparaître la toxicité des sérums, MM. LUMIÈRE et COUTURIER se sont demandés si un sérum, rendu atoxique par le vide, ne récupérerait pas sa toxicité sous l'action du gaz carbonique. Nous avons repris après eux les expériences relatives à ce point de vue et nous sommes arrivés aux mêmes résultats.

1° *Sérum C...* — A la dose de 1 cc. détermine dès la deuxième minute des convulsions, d'ailleurs peu violentes, qui, en moins d'une minute, se terminent par le coma, suivi de mort en cinq à six minutes.

On traite ce sérum par le vide pendant cinq minutes à la température du laboratoire.

Ce sérum injecté se montre alors inoffensif.

Le sérum privé de toxicité est alors porté trois minutes dans le gaz carbonique à trois kilogs de pression. On l'agite légèrement au sortir de la cloche et on l'injecte. Il se comporte alors absolument comme le sérum primitif, donnant vers la deuxième minute des soubresauts, une

parésie progressive, le tout se terminant par la mort en cinq à six minutes.

Nous avons fait un certain nombre d'expériences avec le sérum de bœuf que l'on sait toxique. Il a toujours perdu, au bout d'un temps plus ou moins long, sa toxicité par le vide et l'a récupérée par le gaz carbonique.

Dans les mêmes conditions, de l'eau salée à 7 ‰ soumise, pendant quinze minutes à la température du laboratoire, à l'action du gaz carbonique, sous 3 kg. 500 de pression, s'est montrée absolument inoffensive en injections intra-cardiaques.

V. — *Influence du temps de coagulation.*

Auguste LUMIÈRE et René COURJON avaient pensé que des influences minimales étaient susceptibles d'agir sur la toxicité des sérums et ils s'étaient demandé si la durée du temps de coagulation ne jouerait pas un rôle.

Nous avons repris, après eux, leurs expériences.

Du sang qui vient d'être recueilli est divisé en deux parties égales. Une partie est chauffée à 25°. La coagulation s'effectue en vingt minutes environ.

L'autre partie est mise dans la glace à 0°. La coagulation ne se fait qu'en trois heures. Les sérums ont été séparés des caillots vingt-quatre heures plus tard et injectés dans le cœur gauche de cobayes.

Le sérum chauffé à 25° provoque, quarante secondes après l'injection, des crises convulsives de peu de durée suivies, sept minutes après, de nouvelles crises convulsives; puis l'état s'améliore et trois heures après l'animal semble aller bien.

Avec le sérum à 0°, aucun accident.

Sérum Ch... — Coagulation à 25° : convulsions violentes, mort en trois minutes.

Coagulation à 0° : crises convulsives beaucoup moins violentes, mort en vingt minutes.

Sérum Ey... — Coagulation à 25° : convulsions qui durent vingt-trois minutes. Coma, mort à la trentième minute.

Coagulation à 0° : aucun effet immédiat ou tardif.



CONCLUSIONS

1° Certains sérums humains normaux sont toxiques à la dose de 1 cc. dans le cœur gauche du cobaye, c'est-à-dire qu'ils déterminent rapidement (en moins d'une demi-heure) des accidents mortels;

2° Ces accidents sont variables avec les différents sérums, mais sont constants pour le même sérum;

3° Parmi les quelques sérums de mammifères étudiés (chèvre, mouton, bœuf), le sérum de bœuf s'est montré toujours et très fortement toxique;

4° Ces sérums semblent agir en troublant l'équilibre des colloïdes du sang et en déterminant la formation de flocculats plus ou moins importants, qui vont irriter les terminaisons endothéliales des vaisseaux sanguins et déterminer des troubles tels qu'ils entraînent la mort;

5° La double ligature des carotides supprime les accidents mortels;

6° L'injection dans le cœur droit est généralement inoffensive;

7° Les sérums toxiques perdent leur toxicité en vieillis-

sant. Les sérums les plus toxiques sont tout à fait inoffensifs au bout de quatre à cinq jours.

8° Le chauffage à 55°, pendant une demi-heure, fait perdre la toxicité du sérum.

9° Dans ces derniers cas, vieillissement et chauffage, il se forme à l'intérieur du sérum un précipité, dont les grains très grossiers et trop nombreux sont devenus sans action sur les terminaisons endo-vasculaires;

10° Les sérums perdent leur toxicité par le vide et la récupèrent sous l'action du gaz carbonique;

11° Un sérum dont le temps de coagulation est augmenté, par exemple, sous l'action du froid, semble moins toxique que celui qui a coagulé rapidement.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
DOYON.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Juin 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- BACHEO (E.). — Action cardiaque du sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 14 mai 1898, p. 548.
- BARTHÉLEMY. — Toxicité du plasma de certains animaux pour des espèces différentes comparativement à la toxicité du sérum. *C. R. Soc. de Biol.*, 17 avril 1920.
- BELIN. — Toxicité et anaphylaxie sérique. *Société de Pathologie comparée*, 9 mai 1916.
- BESANÇON et LABBÉ. — Traité d'hématologie. 1904.
- BESREDKA. — Toxicité des sérums thérapeutiques. Sa variabilité et son dosage. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 777.
- BRIOT, JOUAN et STAUR. — Toxicité comparée du plasma, du plasma défibriné et du sang défibriné. *C. R. Soc. de Biol.*, 24 juin 1911, p. 1043.
- CAMUS et GLEY. — De l'action destructive du sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. *C. R. Ac. des Sc.*, 31 janvier 1898.
- Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. *Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 1898.
 - Sur le mécanisme de l'immunisation contre l'action globulicide du sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 août 1898.
 - Expériences concernant l'état réfractaire du sérum d'anguille. Immunité cytologique. *C. R. Soc. de Biol.*, 24 juillet 1899.

- CAMUS et GLEY. — Action hématologique et toxicité générale du sérum d'anguille pour la marmotte. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 juin 1905.
- Recherche sur l'action physiologique des ichthyotoxines. Contribution à l'étude de l'immunité. Paris, MASSON, 1912.
- Toxicité du sérum sanguin de raie. *C. R. Soc. de Biol.*, 1^{er} mai 1915.
- DELANGLE. — Etude physiologique et thérapeutique du sérum. *Thèse de Paris*, 1892.
- DELEZENNE (C.). — Action du sérum d'anguille et des extraits d'organe sur la coagulation du sang. *Archives de Physiologie*, 1897.
- DOERR (R.) et WEINFURTER. — De la toxicité des antisérums. *Centralb. für Bakteriologie*, 1912, p. 401-424.
- DUMAREST. — Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques du sérum sanguin. *Thèse de Lyon*, 1897.
- GLEY (E.). — Recherches sur le sang des sélaciens. *C. R. Soc. de Biol.*, 1904, p. 1547.
- De l'action des ichthyotoxines sur le système nerveux des animaux immunisés contre ces substances. *C. R. Soc. de Biol.*, 9 décembre 1907.
- Action du sérum de torpille sur le système nerveux des animaux immunisés contre ce sérum. Congrès de Clermont-Ferrand, 1908.
- Action des sérums toxiques et de leurs antitoxines sur le système nerveux. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 nov. 1909.
- Recherches sur l'action antagoniste des sérums toxiques et de leurs antitoxines. *Association pour l'avancement des Sciences*, Lille, 1909.
- Toxicité du sérum sanguin de lamproie. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 mars 1915.
- HAYEM (G.). — De la prétendue toxicité du sang; action coagulante des injections de sérum. *C. R. Soc. de Biol.*, 1894.
- KOPAVZEWSKI (W.). — Recherches sur le sérum de la mu-rène. *C. R. Ac. des Sc.*, 18 juin et 2 juillet 1917.

- KRAUS (R.) et MULLER (F.). — Nouvelles études sur la toxicité propre des sérums normaux et préparés. *Zeitschr. für Immunitätsf.*, 2 déc. 1910; *Bulletin de l'Inst. Pasteur*, 1911, p. 999.
- KRUIF (P.-H. DE). — Toxicité des sérums normaux. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1917, p. 622.
- LEVINSON (S.-A.). — Etude sur la toxicité du plasma humain pour le cobaye. *Journal of Immunology*, 1922, pp. 497- 522.
- LUMIÈRE (A.). — Théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie. CHIRON, 1922.
- Le mythe des symbiotes. MASSON, 1919.
 - Sur la nature du choc anaphylactique. *C. R. Ac. des Sc.*, 31 janvier 1921.
 - Rôle des colloïdes chez les être vivants. MASSON et C^{ie}, 1922.
 - Etat colloïdal et anaphylaxie. *Journal Médical Français*, mars 1922.
 - Théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie. CHIRON, 1922.
 - Colloïdoclasie et flocculation. *Bulletin de Thérapeutique*, octobre 1922.
 - Sur la toxicité des autolysats et des extraits tissulaires. *C. R. Ac. des Sc.*, mai 1923. *Journ. de Phys. et de Path. générales*, 1924.
 - Le problème de l'anaphylaxie. DOIN, 1924.
- MARIE (Pierre-Louis). — Accidents sériques chez l'homme, consécutifs à l'injection intra-veineuse de sérum humain. *C. R. Soc. de Biol.*, 5 février 1916, p. 149.
- MARKOFF (W.-N.). — Toxicité des sérums normaux. *Zeitsch. für Hygiene*, 28 juin 1912, p. 275.
- MASSIOU (A.). — De la toxicité du sérum. *Thèse de Bordeaux*, 15 décembre 1893.
- Mosso (A.). — Un venin dans le sang des murénides. *Archives Italiennes de Biologie*, 1888, pp. 141-169.

- MOSSE (U.). — Recherche sur la nature du venin qui se trouve dans le sang de l'anguille. *Archives Italiennes de Biologie*, 1889, pp. 229-236.
- NICOLLE (M.) et CÉSARI (E.). — Etudes sur la toxicité et l'hémostoxicité des sérums normaux et antisérums. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, 1914, pp. 680-689.
- PERRONCITO (Aldo). — Isotoxicité du sang d'animaux traités avec le sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 janvier 1910.
- PETIT (A.). — Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 mars 1898.
- PHISALIX. — Propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896, p. 1305.
- RENON (L.) et THIBAUT. — Rapport entre l'hémolyse et la toxicité du sérum humain. *C. R. Soc. de Biol.*, 11 janvier 1913, p. 89.
- RUMMO. — De la toxicité du sang normal et dans les maladies. *Riforma Medica*, 1889.
- SERIN (J.). — Contribution à l'étude des sérums toxiques. Recherche sur la polypnée toxique. *Thèse de Paris*, 1910.
- SERIN (J.). et GAILLARDOT. — De la polypnée par les sérums toxiques (sérum d'anguille et de torpille). *C. R. Soc. de Biol.*, 2 juillet 1910.
- SWINSON (S.-A.). — Etudes sur la toxicité du plasma sanguin humain pour les cobayes. Toxicité relative au plasma fœtal et maternel. *Journal of Immunology*, t. VII, nov. 1922, p. 497; *Bulletin Inst. Pasteur*, 31 mars 1913, p. 231.
- SLATINEANU (A.) et CÎNCA (M.). — Recherches sur les variations de la toxicité des sérums. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 juin 1911, p. 205 et 279.
- SYRENSKIJ (N.-N.). — Action toxique des sérums humains. *Zeitsch. für Immunitätsf.*, 1913, p. 543.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
BUT DE CE TRAVAIL	7
HISTORIQUE	9
CHAPITRE PREMIER. — Symptomatologie des accidents observés	25
CHAPITRE II. — Cause et mécanisme de la toxicité des sérum s	35
CHAPITRE III. — Etude de diverses conditions qui font varier la toxicité des sérum s	41
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51

